

Thèse **Étienne De Braekeleer** : Identification de nouveaux gènes partenaires de ABL1, RUNX1 et MLL dans les leucémies aiguës

Résumé

La formation de réarrangements chromosomiques dans les hémopathies malignes aiguës peut être à l'origine de la fusion de deux gènes. Ces remaniements permettent d'identifier des gènes participant à la leucémogénèse en intervenant dans la croissance et la différenciation cellulaire. Les gènes ABL1 (9q34), RUNX1 (21q22) et MLL (11q23) sont des gènes ubiquitaires qui sont réarrangés dans un grand nombre de translocations. Le but de ce travail consiste à mettre en évidence de nouveaux gènes partenaires de ces trois gènes. Ce travail a consisté à analyser par FISH et par biologie moléculaire les gènes qui sont impliqués dans les réarrangements chromosomiques afin de mettre en évidence les gènes de fusion. Ces derniers ont ensuite été analysés plus précisément au niveau de leur expression et pour certains les profils d'expression ont été étudiés pour mettre en évidence leur influence sur la mécanique cellulaire. Nous avons ainsi mis en évidence pour le gène ABL1 un nouveau gène partenaire, RCSD1, pour le gène RUNX1, ZFP64 et pour MLL, FLNA et KIAA0284. L'étude fonctionnelle et l'analyse des profils d'expression ont permis de montrer que le gène partenaire RCSD1 a un rôle prépondérant dans la leucémogénèse. Par contre, pour le gène MLL, le rôle du gène partenaire est beaucoup plus mitigé et n'aurait que très peu d'influence au niveau de la protéine chimérique. L'étude des gènes partenaires d'oncogènes connus reste une méthode idéale pour essayer de mieux comprendre toute la spécificité d'un gène chimérique.

Title : Identification of new partner genes for ABL1, RUNX1 and MLL in acute leukemia

Abstract

Formation of chromosomal rearrangements in acute leukemia can create fusion genes. The study of these rearrangements allows the identification of genes participating in the development of leukemia by interfering with growth and cellular differentiation. ABL1 (9q34), RUNX1 (21q22) and MLL (11q23) are genes that are ubiquitously rearranged in many translocations. The aim of the study is to identify new partner genes of ABL1, RUNX1 and MLL. This work has consisted in FISH and molecular biology analyses of the genes that are implicated in chromosomal rearrangements and in identifying fusion genes. These chimerical genes were analysed at their expression level and for some of them, the expression profiles were studied in light of their influence on cell regulation. These analyses identified for ABL1 a new partner gene, RCSD1, for RUNX1, ZFP64 and for MLL, FLNA and KIAA0284. The functional study and the expression profiles showed an important role for RCSD1 in the fusion gene and in the genesis of leukemia. However, for MLL, the importance of the partner gene was very weak. The study of the partner genes of known oncogenes is the ideal way to understand the specificity of chimeric genes.